

AUS DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK ZU FRANKFURT A. M.
DIREKTOR: GEHEIMRAT PROFESSOR DR. L. SEITZ

DER EINFLUSS VON SCHWANGERENBLUT AUF DIE FROSCHLARVENMETAMORPHOSE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER GESAMTEN MEDIZIN

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT ZU FRANKFURT A. M.

VORGELEGT VON

NORBERT SMILOVITS

AUS GYIMESKÖZÉPLOK
(SIEBENBÜRGEN/RUMÄNIEN)

JULI 1930

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1930

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Frankfurt a. M.

Referent: Privat-Dozent Dr. H. Eufinger

Dekan: Professor Dr. H. v. Mettenheim

MEINEN LIEBEN ELTERN
GEWIDMET

Bei der Schwierigkeit einer präzisen chemischen Definierung und Darstellung der in den Sekreten der innersekretorischen Drüsen aufzufindenden Stoffe haben die Verfahren der experimentellen Biologie immer größere Bedeutung gewonnen. Auch auf dem Gebiete der Schilddrüsenforschung sind verschiedene biologische Nachweismethoden auf Grund der vielseitigen physiologischen Tätigkeit dieses Organs ausgearbeitet worden. Während der *Läwen-Trendelenburgs* Versuch, die *Reid-Hunt*-Reaktion, das *Asher-Streulische* Experiment usw. über den Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel orientieren, wird durch die *Gudernatschsche* Reaktion durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz bei Froschlarven ähnlich wie beim Axolotl eine direkte, typische und regelmäßige Wachstumshemmung und Entwicklungssteigerung erzeugt.

Die von *Gudernatsch* im Jahre 1912 gemachte wichtige Entdeckung, die im Laufe der Zeit von zahlreichen Autoren (*Romeis*, *Rogoff*, *Kahn*, *Abelin*, *Wegelin*, *Abderhalden*, *Jarisch*, *De Quervain*, *Branovacky*, *Dubois* und *Blum*) bestätigt und weiter ausgebaut wurde, hat der Schilddrüsenforschung nach jeder Richtung weite Perspektiven eröffnet. Da die Einwirkung in einer sehr frühen Entwicklungsstufe auf die Larven, ja, schon auf das im Furchungsstadium sich befindende Ei stattfinden kann, erlaubt die große Zahl der schon von Anfang an nicht den Einflüssen des mütterlichen Organismus ausgesetzten und besonders auf innersekretorische Einflüsse mit individueller Reaktionsweise antwortenden Versuchstiere eine einheitliche und fein unterscheidbare Deutung der Resultate. Die Reaktion ist sehr empfindlich. Bereits geringe Mengen von Schilddrüsensubstanz sind wirksam; nach den Untersuchungen von *Romeis* entfaltet das aus der Thyreoidea von *Kendall* isolierte Thyroxin seine spezifische Wirkung in einer Verdünnung

von 1:10—100 Millionen. Da in den Wirkungssymptomen auch eine deutlich vergleichbare quantitative Abstufung auseinanderzuhalten ist, gestattet die ausgebaute *Gudernatschsche* Methode auch eine Qualifizierung und Standardisierung der einzelnen im Handel erhältlichen Schilddrüsenpräparate. Es lag natürlich nahe, mit Hilfe der *Gudernatschschen* Methode auch dem Verhalten thyreogener Substanzen im Blute nachzugehen.

Bisher waren jedoch die Blutuntersuchungen im Froschlarvenversuch kaum erfolgreich. *Abelin*, *Rogoff* und *Goldblatt* konnten mit Basedowblut und mit dem Blute der stark thyreoidisierten Ratte keine biologische Wirksamkeit zeigen, ebensowenig wirksam waren die gleichsinnigen Untersuchungen und die Versuche von *Romeis*, die mit dem kurz nach intravenösen Thyroxininjektionen entnommenen Blute der Kaninchen und Ratten angestellt wurden. Allein *Branovacky* konnte über eine geringe wachstumshemmende Wirkung des Basedowblutes auf Kaulquappen berichten. Ein weiteres Feld im Kaulquappenversuch bezüglich der Blutuntersuchung wurde aber in der von *Romeis* festgestellten und von *Blum* eingehend untersuchten Tatsache gegeben, daß das dem Thyroxin in das Lebewasser der Kaulquappen in *entsprechenden Mengen* zugeführte Normalblut die *Thyroxinwirkung sehr abschwächen, ja völlig aufheben kann*. Diese antithyreoidale Schutzwirkung des Blutes ist auch quantitativ festzustellen, sie ist im gesamten zirkulierenden Blute in einer Menge vorhanden, die ein Vierfaches der von einer normalen Schilddrüse produzierten aktiven Sekretmenge überwiegen kann. Die in der Literatur angegebenen positiven Tatsachen, daß im Kaulquappenversuch die verminderte Schutzwirkung des Basedowblutes nachgewiesen ist, muß nach *Blum* dahin gedeutet werden, daß bei *Basedowscher* Krankheit primär der mächtige Blutschutz verlorenggeht, wodurch die Schilddrüsenstoffe sekundär wirksam werden. Allerdings könnte der Verlust des Blutschutzes auch als sekundär bedingt betrachtet werden. Diese Veränderung des Blutschutzes spricht nach *Blum* dafür, daß die antithyreoidale Blutwirkung mehr hormonal als chemisch bedingt ist. Dafür spricht auch die Auffassung von *Romeis*, nach der ein Regulationsmechanismus des Blutes das Thyroxin verändert, teilweise unwirksam macht, um auf diese Weise die für die hormonale Funktion günstigsten quantitativen und qualitativen Verhältnisse zu schaffen. Für uns legte gerade diese Möglichkeit einer Charakterisierung der Blutqualität durch die Feststellung der antithyreoidalen Schutzwirkung im *Gudernatschschen* Versuch den Gedanken nahe, auch für die Schwangerschaft das biologische Experiment des Froschlarvenversuches in Anwendung zu bringen.

Bekanntlich findet schon bei der Menstruation sehr oft eine Anschwellung der Schilddrüse statt, die in der Schwangerschaft fast

regelmäßig in Erscheinung tritt. Ausgedehnte Untersuchungen weisen dahin, daß der morphologischen Veränderung bei der Schwangerschaft, der Hypertrophie der Schilddrüse, auch eine Hyperfunktion entspricht. Der kausale *Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und Schilddrüsenfunktion* ist mit Sicherheit jedoch noch nicht klargestellt. Die wichtigste Stelle nimmt dabei die Frage ein, ob die Hypersekretion der Schilddrüse in einer gesteigerten physiologischen Aufgabe derselben zu suchen ist, oder ob sie sich in ihrer Äußerung dem pathologischen hyperthyreotischen Zustand bei Basedow nähert.

Die neueren Untersuchungen auf die Schilddrüsenfunktion ergeben bei den Schwangeren eine Stoffwechselsteigerung bei der Grundumsatzbestimmung und einen erhöhten Jodspiegel im Blute. *Eufinger, Wiesbader* und *Focsaneanu* haben das Schwangerenserum auch im biologischen Experiment von *Reid Hunt* untersucht. Sie fanden bei weißen Mäusen nach Vorbehandlung mit Schwangerenserum eine im verschiedenen Zeitpunkt der Gestationsperiode durch die Prozentzahl abstufbare Erhöhung der Resistenz gegenüber Acetonitril. Die Wirksamkeit des Schwangerenserums zeigt vom 4. bis zum 9. Monat eine steigende Linie, erreicht sub partu ihren Höhepunkt, um im Wochenbett steil abzufallen. Die Toxikosen, besonders die Eklampsie, ergeben durchweg höhere Werte. Das fetale Blut aus der Nabelschnur ist, dem mütterlichen Blute entgegen, weniger wirksam. Diese letzte Tatsache spricht dafür, daß die Hyperfunktion der mütterlichen Schilddrüse als vikariierend für das Kind aufgefaßt werden kann.

Diese Untersuchungen fortsetzend, haben wir zum *Schilddrüsen-nachweis im Schwangerenblute nunmehr auch den Kaulquappenversuch herangezogen*. Um in der Wirkung auch die quantitative Abstufung festzustellen, wurden die Fütterungsversuche mit dem Blut und Blutserum in den frühen und späteren Schwangerschaftsmonaten, bei den Toxikosen und mit dem fetalen Blute der Nabelschnur vorgenommen. Da es vor allem aber auch auf das Verhalten der Schutzwirkung der verschiedenen Blutarten gegenüber Thyroxin ankam, um dadurch auf die evtl. qualitative oder hormonale Veränderung des Schwangerenblutes Rückschlüsse ziehen zu können, haben wir in verschiedenen Versuchen neben der reinen Blutfütterung dem Blute Thyroxin zugesetzt. Die Nebenversuche, über welche weiter unten berichtet wird, bezweckten, die aus den Versuchsergebnissen folgenden Tatsachen weiter zu erforschen.

Die Symptome der Schilddrüsenfütterung bei den Kaulquappen.

Die von *Gudernatsch* gefundene und durch andere Autoren in späteren Arbeiten bis in viele Einzelheiten ausgebaute Abweichung von der normalen Metamorphose der Froschlärven besteht hauptsächlich in einer Überstürzung und Unvollkommenheit derselben. Der normale Verlauf des Larvallebens des Frosches (die

sog. Kaulquappenperiode) zeigt 2 zeitliche Perioden: die erste, die 2—2 $\frac{1}{2}$ Monate dauert, bringt die Ausbildung der Larvalorgane bis zu ihrem Höhepunkt, der zweite, kürzere Zeitabschnitt der Metamorphose bringt in 4—10 Tagen diese Organe zur Rückbildung oder zu ihrer definitiven Umwandlung oder Ausbildung der Froschorgane. Die normale Metamorphose besteht äußerlich in einer Einschnürung und Verschmälerung des Rumpfes, Verkürzung des Schwanzes als Zeichen der Gewbeinschmelzung. Der Kopf wird breiter, froschähnlicher, die diffuse graue Haut der Kaulquappen geht in eine grünlichgelbe streifige Färbung über. Die hinteren Extremitäten erfahren eine starke Entwicklung, die Vorderbeine, deren Wachstum zwar mit derjenigen der Hinterbeine parallel geht, doch durch eine Hautduplikatur verdeckt bleibt, durchbrechen die Haut. Dieser Zeitpunkt wird in den Kaulquappenversuchen als die Beendigung der Metamorphose angesehen, obwohl die unseren Beobachtungen sich entziehende Rück- und Umwandlung der inneren Organe zu dieser Zeit noch nicht zu ihrem Ende gekommen ist.

Sollen die Veränderungen dieses Metamorphosenganges und der Einfluß der Schilddrüsenfütterung betrachtet werden, so ist der Einfluß auf das Wachstum und auf die Entwicklung streng auseinanderzuhalten, um so mehr, da es Substanzen gibt, deren Verfütterung der Schilddrüsenwirkung genau entgegengesetzt ist. Alle Symptome sind durch genaue Beobachtung mit der Lupe festzustellen und zu verwerten.

Die *Wachstumshemmung* ist bei den Schilddrüsentieren schon nach einigen Tagen sichtbar und ist von einer parallel gehenden Formveränderung der Rumpfkontur begleitet. Die Tiere zeigen zu einem Zeitpunkt, wo die Kontrollarven noch die normale Eiform besitzen, Taillenbildung, durch Verschmälerung des hinteren Rumpfes Birnenform und kurz vor Beendigung der äußerlich sichtbaren Metamorphose gegenförmige Konfiguration.

Die *beschleunigte Entwicklung* infolge der Schilddrüsenfütterung erstreckt sich auf die *Entwicklung der Extremitäten*, auf die *Reduktion des Schwanzes* und auf die *Umwandlung des Kopfes*.

Die Hinterbeine zeigen schon nach einigen Tagen gesteigerte Wachstumstendenz. Sie sind zapfenförmig, stummelförmig, entwickeln sich zu Hinterbeinchen, zeigen Differenzierung und Pigmentierung, während die Hinterbeinanlage der Kontrolle dieses Stadium noch lange nicht erreichen und ausgestreckt in der Schwanzflosse liegen. Die Vorderbeine wachsen den Hinterbeinen parallel und sind bei genügend starker Entwicklung unter der Haut sichtbar. Der Durchbruch der beiden kräftig entwickelten Vorderbeine des normal metamorphosierenden Tieres erfolgt innerhalb einiger Stunden. Die vorderen Extremitäten der Schilddrüsentiere sind dagegen infolge der überstürzten Metamorphose nicht kräftig genug, um gleichzeitig die Haut zu durchbrechen; während in den meisten Fällen das linke Vorderbein zuerst erscheint, indem es keine Mühe hat, durch das Atemloch durchzuschlüpfen, muß das rechte Vorderbein das Dach des Kiemensackes durchbohren und erscheint dadurch erst nach einigen Tagen.

Noch lange vor Durchbruch der Vorderbeine beginnt die Gewbeinschmelzung am Ruderschwanz. Die ventrale Schwanzflosse an der Kloakenmündung wird schmaler, wodurch die Hinterbeine frei unter den Schwanz zu liegen kommen. Nach einiger Zeit erfolgt auch eine Verkürzung und starker Abbau des Schwanzes, so daß beim Durchbruch der Vorderbeine meistens nur noch ein kleiner flossenloser Stumpf übriggeblieben ist. Diese Abbauerscheinungen spielen sich bei der normalen Metamorphose der Froschlarven erst nach Durchbruch der Vorderbeine ab.

Die Umwandlung des Kopfes ist äußerlich genau zu verfolgen. Der bei der Froschlarve gut ausgebildete komplizierte Apparat von Lippen, Hornkiefern und

Hornzähnen werden bei der Metamorphose völlig zurückgebildet. So ist infolge der beschleunigten Metamorphose bei Schilddrüsenfütterung dieser Abbau nach kurzer Zeit bemerkbar. Der Kopf wird breiter, die Mundöffnung zieht sich in eine horizontale flache Öffnung aus und geht in das typische Froschmaul über. Diese Veränderungen am Kopfe werden für die Tatsache verantwortlich gemacht, daß die Thyroxintiere die in das Zuchtglas gesetzte Nahrung unberührt lassen, während sich die Normaltiere innerhalb weniger Sekunden um die Fleischbröckchen ansammeln.

Neben diesen äußerlich sichtbaren körperlichen Zeichen äußert sich die beschleunigte Rück- und Umbildung der *inneren Organe* in besonderen Symptomen. Während die Schilddrüsentiere anfangs sehr beweglich sind, verhalten sie sich gegen Ende der Metamorphose *äußerst ruhig und schwimmen auf dem Rücken*. Nach Gudernatsch ist dieses Verhalten mit der zwar beschleunigten, aber überstürzten Entwicklung der Tiere zu erklären; die differenzierten, aber schwachen Extremitäten und die Reduktionserscheinungen des Schwanzes gestatten dem Tier kein längere Zeit dauerndes normales Schwimmen. Dieser Befund ist sehr wichtig, da er während des Versuches bei morphologisch auf gleicher Stufe stehenden Tieren die qualitativ intensivere Wirkung anzeigt.

Die *Atmungsorgane* der Larvalperiode erfahren bei Thyreoideafütterung einen beschleunigten Abbau. Die äußeren Kiemen werden sehr bald überwachsen. Die inneren Kiemen sind rasch im Begriff der Rückbildung und kommen frühzeitig im Symptom der *dyspnoischen Mundbodenatmung* zum Ausdruck. Ihre völlige Rückbildung erfolgt zu einer Zeit, wo die definitiven Lungen noch nicht funktionsfähig sind und die Atmung nicht durchführen können. Jarisch, der durch Sauerstoffzufuhr das Leben dieser Tiere auf kurze Zeit verlängern konnte, führt den frühen Tod der mit Thyreoidea gefütterten Tiere auf den infolge der insuffizienten Atmungsorgane eintretenden Sauerstoffmangel zurück.

Die Veränderung des *Verdauungstraktes* infolge der Schilddrüsenwirkung sind nach Entfernung der Bauchdecken schon relativ früh wahrzunehmen.¹ Während die Kontrolltiere eine tellerartig aufgerollte Darmspirale ohne deutlich sichtbaren Magen zeigen, ist bei den Schilddrüsentieren von dem kurzen, nur aus wenig Windungen bestehenden Darmrohr eine große Magenblase zu unterscheiden. Das Protoplasma der stark eingeschrumpften Leberzellen ist infolge der gesteigerten Wasserabgabe dichter. Durch gesteigerte Abbauerscheinungen gelangen große Mengen von Pigmentkörnchen in die Blutbahn. Sie lagern sich in den Leberzellen, besonders in den Kupferschen Sternzellen, ab, so daß die Thyreoideatiere eine *kleine dunkle Leber* besitzen. Entsprechend den späteren Versuchen, die gezeigt haben, daß die Fütterung mit innersekretorischen Organen bei dem Versuchstier eine Unterentwicklung der gleichsinnigen Organe hervorgerufen hat, ist bei den Tieren der Schilddrüsenfütterung regelmäßig eine kleine, aus wenigen pigmentierten Follikeln bestehende Schilddrüse gefunden worden.

Bei allen Tieren, die mit spezifischer Schilddrüsensubstanz gefüttert werden, können die erwähnten typischen Symptome der Wachstums- hemmung, Dissimilationssteigerung und Entwicklungsbeschleunigung zur Beobachtung gelangen. Bei biologisch weniger aktiven Schilddrüsen- substanzen muß die Qualität, das zeitliche Eintreten, die Intensität der Symptome nach dieser oder jener Richtung hin genau betrachtet und im Sinne eines Plus oder Minus in der Abstufung verschieden wirksamer Substanzen gewertet werden.

Bei der Verwertung unserer Ergebnisse wurden alle Symptome der Kaulquappenversuche, ihre quantitativen und qualitativen Abweichungen, mit besonderer Berücksichtigung der neben morphologischen Zeichen auftretenden und sich im Verhalten der Tiere kundgebenden Symptome der inneren Organentwicklung, beobachtet und protokolliert. Die den Versuchsprotokollen beigelegten Tabellen der durchschnittlichen Messungsergebnisse orientieren über die Beeinflussung des Wachstums. Das Wachstum vom Rumpf und Ruderschwanz der Tiere erfolgt gleichmäßig, deswegen geben wir im Laufe der Versuche die Verhältniszahl von Schwanz- und Rumpflänge an. Je kleiner diese gut unterscheidbare Zahl ist, um so stärker ist der Abbau, die Verkürzung des Schwanzes. Da die Gewebseinschmelzung am Ruderschwanz, wie im allgemeinen Teil schon erwähnt, ein wesentlicher Faktor des äußerlich sichtbaren Metamorphosenganges darstellt, kann die Größe der Verhältniszahl, den jeweiligen Stand der Schwanzverkürzung anzeigend, als ein wichtiger Faktor die Entwicklung der Tiere mit bewerten. Die tabellarische Zusammenfassung der wichtigsten durchschnittlichen Resultate stellt keine zahlenmäßige Ausrechnung dar, sondern einen durch den in den Protokollen angegebenen Verlauf der Metamorphose möglichen Vergleich. Die photographischen Aufnahmen belegen die nach bestimmten Fütterungstagen erzielten Versuchsergebnisse.

Methodik.

Bei der Behandlung der Tiere haben wir die nach der Erfahrung mehrerer Autoren (*Abderhalden, Abelin, Branovacky, Gudernatsch, Romeis*) am günstigsten gefundenen Methoden angewandt.

Die Kaulquappen der einzelnen Versuche stammen aus demselben Laich. Nur bei Versuch I ist diese — auch nach Erfahrungen *Branovackys* — nicht unbedingt erforderliche Tatsache wegen der großen Zahl der benötigten Tiere nicht möglich, doch wurden auch da nur Larven verwendet, die von gleicher Größe und Entwicklungsstufe waren und deren gleichmäßige Entwicklungstendenz bis zum Versuchsbeginn mehrere Tage hindurch zur Beobachtung gelangte. Die die Entwicklung störenden äußeren Temperatureinflüsse wurden im gleichmäßig temperierten Zimmer ausgeschaltet, die Einwirkung von grellem Sonnenschein wurde verhindert und die Stellung der Gläser mehrmals täglich gewechselt.

Die Zuchtgläser der einzelnen Gruppen enthielten 300 ccm Wasser. Um die für Wachstum und Entwicklung der Tiere störend einwirkende Verunreinigung und Ansammlung schädlicher Stoffwechselprodukte möglichst auszuschalten, wurde das Wasser täglich, oft sogar zweimal täglich gewechselt. Der Wasserwechsel erfolgt mit Hilfe eines Drahtsiebs.

Die bis zum Versuchsbeginn erhaltene Nahrung von Fleischbröckchen und Wasserpflanzen (*Elodea*) blieb bei den in Versuch genommenen Tieren nur für die Kontrollarven dieselbe. Bei den Gruppen, deren Tiere verschiedene Substanzfütterung als Zusätze erhielten, wurden die Wasserpflanzen, um möglichste Genauigkeit in der Substanzaufnahme zu erreichen, entzogen. Diejenigen Tiere, in deren

Zuchtgläser Blut oder Blutserum zugesetzt wurde, erhielten keine Nahrung. Das Blut wurde in einem Zeitabschnitt von 3 Tagen immer wieder frisch entnommen, das Serum durch Zentrifugieren gewonnen.

Die Verfütterung von verschiedenen Substanzen der einzelnen im folgenden angeführten Versuchsgruppen erfolgte täglich. Da das Thyroxin, wie erwähnt, schon in einer äußerst schwachen Verdünnung wirksam ist, erfolgte die Fütterung der einzelnen Gruppen, um die Übertragung von einem Glas in das andere zu verhindern, mit Hilfe von streng getrennten, den einzelnen Gruppen entsprechenden Utensilien. Bei Versuchen, wo Blut und Thyroxin zur Verfütterung gelangt, wurde die getrennte Wirkung des Thyroxins dadurch ausgeschaltet, daß zuerst das schützende Blut und nachher erst das Thyroxin dem Zuchtglas zugesetzt wird.

Unsere Hauptversuchsanordnung hatte den Zweck, folgende Fragen zu beantworten:

1. Läßt sich ein Unterschied zwischen Normalblut und dem Blute von Menstruierenden, gesunden sowie toxisch erkrankten Schwangeren bezüglich der Beeinflussung der Froschlarvenmetamorphose feststellen?

2. Ist ein Unterschied bezüglich der Schutzkraft gegenüber der Thyroxinwirkung im Kaulquappenversuch bei den verschiedenen Blutarten nachweisbar?

3. Wie beeinflussen Vorderlappenhormon, Ovarialhormon und Insulin den Vorgang der Metamorphose?

4. Erweist sich Normalurin sowie Urin von Schwangeren im Kaulquappenversuch wirksam?

Die Ausführung dieser Versuche gestaltete sich wie folgt:

Material: Rana-temporaria-Larven.

Alter der Tiere: Alle die zum Versuch verwendeten Larven sind am 1. bis 2. IV. 1930 ausgeschlüpft.

Durchschnittliche Größe: Die Gesamtlänge 19,5 mm; Schwanzlänge 13,5 mm; Rumpflänge 6,0 mm; Verhältnis von Schwanz- zu Rumpflänge 2,3 : 1.

Entwicklungsstadium: Kräftig entwickelte, typische Larvalform. Die äußeren Kiemen sind seit 4.—5. IV. 1930 bei allen in Versuch genommenen Tieren überwachsen, die punktförmigen Anlagen der hinteren Extremitäten sind mit der Lupe eben sichtbar.

1. *Methodik:* Das zur Fütterung dienende Blut wird aus der Armvene entnommen. Die Bezeichnung „normal“ bedeutet einen klinisch normalen Schilddrüsenbefund, ebenso zeigt sie an, daß keine Schwangerschaft vorliegt. Das Eklampsieblut stammt von einer 32jährigen Patientin, die sub partu 7 eklampische Anfälle erlitt.

Während des ganzen Versuches stammt der Urin, der, immer frisch entnommen, als Substanzzusatz dient, von denselben Personen, deren Blut, in Abständen von einigen Tagen immer wieder frisch gewonnen, zur Verfütterung gelangte.

Von den Hormonen werden in der Versuchsreihe folgende Präparate verfüttert:

Das *Prähormon* — Promonta — enthält das die Genitalfunktion beherrschende Hormon des Hypophysenvorderlappens. 1 ccm enthält 100 Ratteneinheiten.

Das *Hogival* (R. Meyer und C. Rath): 1 ccm enthält 100 Mäuseeinheiten, gebunden an Begleitstoffe des Ovariums und des reifenden Follikels.

Das *dänische Insulin* (Leo): 5 ccm enthalten 100 internationale Einheiten.

2. *Anzahl der Tiere:* 31 Gruppen zu je 10 Larven.

3. Fütterung der Tiere:

- Gruppe 1: Kontrolle.
Gruppe 2: 3 γ Thyroxin (1 γ Thyroxin = 0,001 mg Thyroxin in 1 ccm). Es wird also täglich 0,003 mg Thyroxin Hoffmann-Laroche verfüttert.
Gruppe 3: 3 ccm Normalblut.
Gruppe 4: 3 ccm Normalserum.
Gruppe 5: Schwangerenblut.
Gruppe 6: Schwangerenserum.
Gruppe 7: 3 ccm Eklampsieblut.
Gruppe 8: 3 ccm Eklampsieserum.
Gruppe 9: 3 ccm Blut einer Menstruierenden.
Gruppe 10: 3 ccm Normalurin.
Gruppe 11: 5 ccm Normalurin.
Gruppe 12: 3 ccm Schwangerenurin.
Gruppe 13: 5 ccm Schwangerenurin.
Gruppe 14: 3 ccm Eklampsieurin.
Gruppe 15: 5 ccm Eklampsieurin.
Gruppe 16: 3 ccm Thyroxin + 3 ccm Normalblut.
Gruppe 17: 3 ccm Thyroxin + 3 ccm Schwangerenblut.
Gruppe 18: 3 ccm Thyroxin + 3 ccm Menstruationsblut.
Gruppe 19: 3 ccm Thyroxin + 3 ccm Eklampsieblut.
Gruppe 20: 3 ccm Thyroxin + 5 ccm Normalurin.
Gruppe 21: 3 ccm Thyroxin + 5 ccm Schwangerenurin.
Gruppe 22: 3 ccm Thyroxin + 5 ccm Eklampsieurin.
Gruppe 23: 0,1 ccm Prähormon = 10 Ratteneinheiten.
Gruppe 24: 1,0 ccm Prähormon = 100 Ratteneinheiten.
Gruppe 25: 2,0 ccm Prähormon = 200 Ratteneinheiten.
Gruppe 26: 0,1 ccm Hogival = 10 Mäuseeinheiten.
Gruppe 27: 1,0 ccm Hogival = 100 Mäuseeinheiten.
Gruppe 28: 2,0 ccm Hogival = 200 Mäuseeinheiten.
Gruppe 29: 0,1 ccm Insulin = 2 Einheiten.
Gruppe 30: 0,5 ccm Insulin = 10 Einheiten.
Gruppe 31: 1,0 ccm Insulin = 20 Einheiten.

Bei dieser gewählten Versuchsanordnung wurden die Tiere täglich genau mit der Lupe besichtigt und alle zur Beobachtung gelangenden Veränderungen genauestens protokolliert. Aus Gründen der Raumsparnis ist es nicht möglich, die Protokolle ausführlich hier anzuführen, und wir beschränken uns darauf, lediglich drei Abschnitte aus der Versuchsentwicklung protokollarisch wiederzugeben:

1. Protokoll am 19. IV., 10 Tage nach Versuchsbeginn:

Gruppe 1: Hinterbeine stummelförmig, zeigen beginnende Pigmentierung.

Gruppe 2: Alle Tiere außer einem tot. Bei allen Tieren der Gruppe je ein Vorderbeinstummel durchgebrochen. Die Symptome entsprechen starker Thyroxinwirkung: Kyphotisch gebogener Rücken, Schwanzverkürzung, Reduktion der Darmspirale, deutliche Magenblase, kleine dunkle Leber.

Die Tiere der Gruppe 3 und 4 stimmen mit den Kontrollarven überein.

Gruppe 5 und 6: Die Tiere sind etwas größer als bei der Kontrolle und bei der Normalblutfütterung. Ebenso sind die Hinterbeinstummel etwas größer. Einige Tiere zeigen Mundbodenatmung.

Die Gruppen 7 und 8 sind wie die Kontrolle; lediglich sind die Hinterbeinanlagen bei der Eklampsiefütterung etwas größer.

Bei den Kaulquappen der *Gruppe 9* zeigt sich eine geringe Wachstumshemmung und Rumpfeinziehung, doch ist die Größe und Entwicklung der Hinterbeinanlagen mit denen der Kontrolle gleichzustellen.

Die *Uringruppen 10–15* sind untereinander gleich und entsprechen der Kontrolle.

Gruppe 16: Die Tiere zeigen keine Formveränderung und kaum wahrnehmbare Wachstumshemmung. Die Hinterbeinanlagen sind nur wenig größer als bei den Larven der reinen Normalblutfütterung, viel kleiner dagegen als bei der *Gruppe 2* der reinen Thyroxineinwirkung.

5 Tiere werden von dieser Gruppe als *Gruppe 16a* getrennt und weiter mit 3 Thyroxin + 3 ccm Schwangerenblut gefüttert.

Bei den Larven der *Gruppe 17* ist zwar keine Wachstumshemmung, doch deutliche Einziehung der Rumpfkontur zu erkennen. Die stummelförmigen Hinterbeine zeigen beginnende Gliederung und Pigmentierung, sie sind viel größer als bei *Gruppe 16*, doch etwas kleiner als bei der reinen Thyroxineinwirkung. Dyspnoische Mundbodenatmung.

Gruppe 18: Die beginnende Formveränderung ist ausgeprägter als bei *Gruppe 17*, deutliche Wachstumshemmung, Hinterbeine wie bei *Gruppe 17*.

Gruppe 19: Sehr deutliche Wachstumshemmung und fortgeschrittene Formveränderung (Birnenform). Hinterbeine etwas größer als bei *Gruppe 17*. Bei einigen Tieren Mundbodenatmung.

Gruppe 20: 3 Tiere sind abgestorben, Hinterbeine wie *Gruppe 2*, auch die anderen Symptome, wie Geigenform, breites Froschmaul, Wachstumshemmung, Schwanzzeinschmelzung, Umwandlung der Verdauungsorgane sind wie bei *Gruppe 2*.

Gruppe 21: 3 Tiere tot: Erscheinungen wie bei *Gruppe 2*.

Gruppe 22: Wie *Gruppe 2*.

Die mit Prähormon gefütterten Tiere der *Gruppe 23–25* sind untereinander gleich, im Durchschnitt etwas größer als die der Kontrolle.

Gruppe 26–28: Die Gruppen sind untereinander gleich, beginnende Formveränderung und Wachstumshemmung, Hinterbeinanlagen wie bei der Kontrolle.

Gruppe 29–31: Wie die Kontrolle.

Tabelle 1.

Nr.	Verfütterung der Gruppen	Gesamt- länge in mm	Schwanz- länge in mm	Rumpf- länge in mm	Verhältnis von Schwanz- zu Rumpflänge
1	Kontrolle	31,0	21,6	9,4	2,3 : 1
2	3 γ Thyroxin	20,2	13,2	7,0	1,9 : 1
20	3 γ Thyroxin + 5 ccm Nor- malurin	19,0	12,4	6,6	1,9 : 1
21	3 γ Thyroxin + 5 ccm Schwangerenurin. . .	20,0	13,0	7,0	1,9 : 1
22	3 γ Thyroxin + 5 ccm Ek- lampsieurin	19,6	12,8	6,8	1,9 : 1

2. Protokoll am 30. IV. 20 Tage nach Versuchsbeginn.

Gruppe 1: Pigmentierte Hinterbeinchen.

Gruppe 16: Keine Formveränderung, keine Wachstumshemmung. Große, gegliederte Hinterbeine, doch noch keine deutliche Differenzierung des Fußes. Die Hornkiefer sind nicht abgestoßen, keine Veränderung am Schwanz und an den Verdauungsorganen.

Gruppe 16a: Wachstumshemmung und Geigenform fortgeschritten. Bei 72 Tieren 2 differenzierte und pigmentierte Vorderbeine. Deutliche Reduktion des Schwanzes und der Darmspirale.

Gruppe 17: Alle Tiere bis auf eins tot. Bei allen je ein differenziertes und pigmentiertes Vorderbein bei einem je 2 Vorderbeine. Starke Wachstumshemmung. Der Schwanz ist fortgeschritten abgebaut, die Darmspirale stark reduziert.

Gruppe 18: Das letzte Tier tot. Der Schwanz weiter reduziert. Umwandlung der Verdauungsorgane.

Gruppe 19: Das letzte Tier ist tot. Die Reduktion des Schwanzes und die Umwandlung der Verdauungsorgane ist bei dieser Gruppe am stärksten.

Tabelle 2.

Nr.	Verfütterung der Gruppen	Gesamt- länge in mm	Schwanz- länge in mm	Rumpf- länge in mm	Verhältnis von Schwanz- zu Rumpflänge
1	Kontrolle	34,0	23,0	11,0	2,1 : 1
16	3 γ Thyroxin + 3 ccm Normalblut	30,0	20,2	9,8	2,1 : 1
16a	Wie Gruppe 16, v. 18, IV. wie Gruppe 17	22,7	14,4	8,3	1,8 : 1
17	3 γ Thyroxin + 3 ccm Schwangerenblut sub partu	21,9	13,7	8,2	1,7 : 1
18	3 γ Thyroxin + 3 ccm Blut einer Menstruierenden	19,6	12,2	7,4	1,6 : 1
19	3 γ Thyroxin + 3 ccm Ek- lampsieblut	19,8	11,7	8,1	1,45 : 1

Bei den Tieren der Gruppe 16–19 schon fleckige grüngelbe Hautpigmentierung.

Da die Mengen von 3 ccm Urin gegenüber 5 ccm keinen Unterschied zeigen, wird der Versuch bei diesen Gruppen abgebrochen.

3. Schlußprotokoll am 15. V., 35 Tage nach Versuchsbeginn.

Gruppe 1: Große differenzierte und pigmentierte Hinterbeine, beginnende Veränderung der diffusen Hautpigmentierung.

Gruppe 3 und 4: In der Größe wie die Kontrolltiere. Die Hinterbeine sind differenzierter, aber noch in der Schwanzflosse. Veränderung der Hautpigmentierung.

Gruppe 5 und 6: Die Tiere sind viel größer als die bei der Normalblutfütterung. Die Hinterbeine auch größer und entwickelter. Deutliche Birnenform. Der Schwanz stark verschmälert und verkürzt. Die Tiere in Gruppe 6 sind kleiner als die in Gruppe 5.

Gruppe 7: Form und Größe wie bei Gruppe 5. Hinterbeine etwas größer und bei einem Tier ein rechtes differenziertes Vorderbein und beginnende Schwanz-einschmelzung.

Gruppe 8: 3 Tiere haben 2 Vorderbeine, die Hinterbeine sind am meisten entwickelt. Ebenso ist hier die stärkste Schwanzreduktion und Wachstumshemmung festzustellen.

Gruppe 9: Keine Formveränderung. Geringe Schwanzreduktion.

Gruppe 10–15: Wie die Kontrolle.

Gruppe 16–22: Alle Tiere tot.

Gruppe 23–25: Die Tiere sind größer als die der Kontrolle (am größten bei Gruppe 25), Hinterbeine wie die Kontrolle.

Gruppe 26—28: Die Veränderung der Farbe hat sich ausgeglichen. Die Formveränderung ist ziemlich deutlich. Hinterbeine wie die Kontrolle.

Bei allen Wachstumshemmung, sehr ausgeprägt bei Gruppe 28.

Gruppe 29—31: Die Tiere entsprechen der Kontrolle. Sind in der Form vielleicht etwas rundlicher.

Tabelle 3.

Nr.	Verfütterung der Gruppen	Gesamt- länge in mm	Schwanz- länge in mm	Rumpf- länge in mm	Verhältnis von Schwanz- zu Rumpflänge
1	Kontrolle	37,2	25,1	12,1	2,1 : 1
3	3 ccm Normalblut . . .	37,7	25,4	12,3	2,1 : 1
4	3 ccm Normalserum . .	38,7	26,1	12,6	2,1 : 1
5	3 ccm Schwangerenblut sub partu	40,3	27,0	13,5	2 : 1
6	3 ccm Schwangerenserum sub partu	37,3	25,0	12,5	2 : 1
7	3 ccm Eklampsieblut . .	40,3	27,0	13,5	2 : 1
8	3 ccm Eklampsieserum . .	32,0	20,5	11,5	1,8 : 1
9	3 ccm Menstruationsblut .	38,0	25,5	12,5	2,04 : 1
10	5 ccm Normalurin . . .	37,0	25,0	12,0	2,1 : 1
13	5 ccm Schwangerenurin .	37,2	25,1	12,1	2,1 : 1
15	5 ccm Eklampsieurin . .	36,9	25,0	11,9	2,1 : 1
23	0,1 ccm Prähormon . . .	38,5	26,0	12,5	2,1 : 1
25	2,0 ccm Prähormon . . .	40,5	27,3	13,2	2,1 : 1
26	0,1 ccm Hogival	36,1	24,3	11,8	2,1 : 1
28	2,0 ccm Hogival	32,7	21,8	10,9	2 : 1

Soll der Einfluß auf die Metamorphose der Kaulquappen bei der reinen Blutfütterung im Sinne einer Hemmung oder Förderung gedeutet werden, so spielen gerade hier, wo sehr geringe Mengen der angenommenen wirksamen Schilddrüsensekrete verschiedenen biologischen Einfluß entfalten können, die minimalen quantitativen und qualitativen Unterschiede eine große Rolle. Wir müssen aus unseren Protokollen folgende Veränderungen feststellen, deren wichtigste durch die im folgenden beigefügten photographischen Aufnahmen belegt werden¹. Die Entwicklung der Tiere, insbesondere die der Extremitäten erfährt durch Normalblut und Normalserum nach 35 Versuchstagen nur eine geringe Förderung. Die Einwirkung vom Blute der Menstruierenden, noch stärker aber der Einfluß von Schwangerenblut, ruft auf das Wachstum und die Entwicklung der Hinterbeine eine deutliche Beschleunigung hervor. Noch ausgeprägter ist die Förderung der Extremitätenentwicklung durch Eklampsieblut, wo nach 36 Tagen, noch stärker beim Eklampsieserum, wo schon nach 30 Tagen die ersten Vorderbeine durchbrechen, zu einer Zeit also, wo die Kontrollarven zwar differenzierte und pigmentierte Hinterbeine zeigen, doch keinerlei

¹ Die Aufnahmen wurden von dem Photographen *Heinrich Maas*, am Institut für experimentelle Therapie (Kolle), angefertigt.

Zeichen des Vorderbeindurchbruchs aufweisen. Diesen Vorgängen entspricht die durch die Schwanzresorption sich anzeigende Verhältniszahl (in Tab. 3), die für das Menstruationsblut eine nur geringe, für das Eklampsieserum eine bedeutende Erniedrigung zeigt. Eine besondere Berücksichtigung erfordert die Betrachtung der Wachstumsbeeinflussung. Es ist vor allem wichtig, festzustellen (Tab. 3), daß die Einwirkung von Normalserum gegenüber Normalblut in der Größe der Tiere, wie auch in ihrer geschilderten Entwicklung keine Unterschiede hervorruft. Die Verfütterung von Schwangerenserum, noch mehr die von Eklampsieserum ruft dagegen eine erhebliche Wachstumssthemmung hervor, während die mit Schwangeren- und Eklampsieblut gefütterten Tiere untereinander zwar gleich sind, der Normalblut-fütterung gegenüber aber deutliche Wachstumssteigerung aufweisen. Das sub. menstruatione entnommene Blut beeinflußt das Wachstum nicht. Die Abb. 1—8 veranschaulichen alle diese Einflüsse auf Entwicklung und Wachstum sehr eindrucksvoll. So zeigt die Abb. 4 der Schwangerenbluteinwirkung gegenüber Abb. 2 und 3 viel größere und differenziertere Hinterbeine; die Vorderbeine sind noch nicht durchgebrochen, doch sind sie schon kräftig entwickelt unter der Hautdecke sichtbar. Abb. 5 beweist die nach jeder Richtung fortgeschrittene Metamorphose durch Verfütterung von Eklampsieblut, während Abb. 7 und 8 die stärkere Wirksamkeit und Wachstumssthemmung der betreffenden Serumfütterung angibt.

Die quantitative Abstufung der biologischen Wirksamkeit geht aus dem Gesagten hervor und zeigt eine geringe Wirkung für das Blut der Menstruierenden, steigende Linie für die Wirksamkeit von Schwangerenblut, am meisten für das Eklampsieblut an. Das Serum aller Blutarten ist, sich in der Förderung in der Entwicklung, besonders aber in der Wachstumssthemmung, kundgebend, wirksamer als das Blut. Das Schwangerenblut — auch das der Eklampsie — zeichnet sich besonders durch deutliche Wachstumssteigerung aus.

Die weiteren Ergebnisse beruhen auf der eingangs ausführlich behandelten *Schutzkraft des Normalblutes gegenüber Thyroxin*. Während die Tiere bei reiner Thyroxinfütterung in 10—15 Tagen unter den charakteristischen Merkmalen je nach verfütterter Menge verschieden starker Thyroxinwirkung (Abb. 24, 27, 33 und 39) absterben, zeigen die Tiere, bei denen der Normalblutzusatz die Thyroxinwirkung abschwächt, außer einer sehr geringen Wachstumssthemmung und schwachen Beschleunigung der Extremitätenentwicklung, keine Abweichung von den Kontrollarven. Die anderen in Versuch genommenen Blutarten weisen qualitative und quantitative Abweichungen auf und lassen die Thyroxinwirkung der vorhandenen Schutzkraft entsprechend, in verschiedenen Abstufungen durchbrechen.

Reine Blutfütterung. 36 Tage Einwirkung. Die Tiere sind alle getötet.



Abb. 1. Kontrolle.



Abb. 2. Normalblut.



Abb. 3. Blut einer Menstruierenden.



Abb. 4. Schwangerenblut.

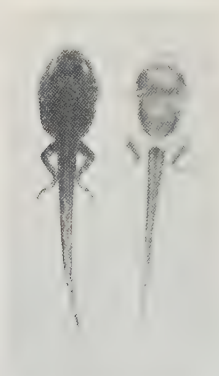


Abb. 5. Eklampsieblut.



Abb. 6. Normalserum.

Abb. 7. Schwangeren-
serum.

Abb. 8. Eklampsieserum.



Abb. 9. 2 ccm Prähormon.

Die mit Normalblut und Thyroxin gefütterten Tiere zeigen nach 35 Versuchstagen eine noch kaum wahrnehmbare Wachstumshemmung und Veränderung ihrer ursprünglich eiförmigen Rumpfkontur. Die Zeichen der Entwicklung, die Gewebseinschmelzung, Umwandlung des Kopfes, sind noch nicht zu sehen, die Abb. 11 läßt eine der Kontrolle entsprechenden tellerartige Darmspirale unter der Haut durchschimmern. Die Größe und Differenzierung der Hinterbeine ist der Kontrolle

3 γ Thyroxin mit Zusatz von 3 ccm der verschiedenen Blutarten.

Einwirkung von 19 Tagen.



Abb. 10. Kontrolle.



Abb. 11. Normalblut
+ Thyroxin.



Abb. 12. Blut einer Menstruierenden
+ Thyroxin.



Abb. 13. Schwangerenblut + Thyroxin.



Abb. 14. Eklampsieblut + Thyroxin.

gegenüber kaum fortgeschritten. Die Tiere aller anderen Gruppen, denen *neben Thyroxin Schwangerenblut* als Substanzzusatz dient, lassen die Thyroxinwirkung schon vom 5. Versuchstag ab deutlich erkennen (Abb. 12—20). Im Laufe des Versuchs kommen die typischen Symptome der Wachstumshemmung und Entwicklungsbeschleunigung zum Durchbruch: geigenförmige Rumpfkontur, Umwandlung des Kopfes, Froschmaul, dyspnoische Mundbodenatmung, Reduktion der Darmspirale, Entwicklung zur deutlichen Magenblase und Sichtbarwerden der kleinen dunklen Leber (Abb. 38—42). Die Hinterbeine zeigen Differenzierung und Pigmentierung zu einer Zeit, wo die mit Normal-

*3 γ Thyroxin mit Zusatz von 3 ccm der verschiedenen Blutarten.
Einwirkung von 23 Tagen.*



Abb. 15. Kontrolle.



Abb. 16. Normalblut + Thyroxin.

Abb. 17. Blut einer Menstruierenden
+ Thyroxin.

Abb. 18. Schwangerenblut + Thyroxin.

Abb. 19. 9 Tage: Normalblut + Thyroxin,
14 Tage: Schwangerenblut + Thyroxin.

Abb. 20. Eklampsieblut + Thyroxin.

blut und Thyroxin gefütterten Tiere noch die stummelförmige Hinterbeinanlage aufweisen. Während die ersten Vorderbeine bei den letzteren erst nach Einwirkung von 35 Tagen durchbrechen und die Tiere nach 36 Tagen absterben, sind die Tiere der mit Menstruations- und Schwangerenblut + Thyroxin gefütterten Gruppen nach 19—22 Tagen tot, die ersten Vorderbeine zeigen sich nach 18 Versuchstagen.

Die quantitative Abstufung der Verminderung der Schutzkraft gegenüber Thyroxin entspricht der quantitativen Wirkung der einzelnen Blutarten bei der reinen Blutfütterung. Am wenigsten vermindert ist die Schutzkraft im Blute der Menstruierenden, ansteigend im Schwangerenblut, am meisten im Eklampsieblut (Abb. 12—20).

Abb. 19 beweist die gegensätzliche Wirkung der beiden Blutarten sehr deutlich. Die Tiere, die 9 Tage lang mit Normalblut und Thyroxin, darauffolgend 14 Tage mit Schwangerenblut und Thyroxin gefüttert werden, bringen in ihrer Entwicklung die in den ersten 9 Tagen unterdrückten Thyroxinsymptome in einigen Tagen zum Vorschein, um nach 14 Tagen des Schwangerenblutzusatzes unter den charakteristischen Schilddrüsenzeichen abzusterben.

Die Ergebnisse der Urinversuche zeigen keine biologische Aktivität. Die Larven entwickeln sich bei reinem Zusatz der verschiedenen Urine mit den Kontrollarven vollkommen übereinstimmend (Tab. 3), bei Verfütterung von Urin + Thyroxin stimmen die Tiere in ihren Erscheinungen mit den reinen Thyroxintieren vollständig überein (Tab. 1, Abb. 26, 30).

Das Vorderlappenhormon (Prähormon) zeigt eine geringe Wachstumssteigerung (Abb. 9). Das Ovarialhormon (Tab. 3) ruft eine deutliche Wachstumsheimmung hervor und behält diese Wirksamkeit auch dann, wenn die Tiere keine andere Nahrung erhalten. Insulin läßt die Kaulquappen unbeeinflusst (Tab. 3).

Überblicken wir die Gesamtheit dieser Ergebnisse, so sind ganz ausgesprochene Veränderungen aufgetreten, die die eingangs formulierten Fragestellungen präzise zu beantworten gestatten. Danach ist zunächst erwiesen, daß durch die Zufütterung von Normalblut eine merkliche Beeinflussung der Froschlarvenmetamorphose nicht bewirkt werden kann. Im auffälligen Gegensatz dazu verhält sich das Blut menstruierender Frauen so wie das von gesunden sowie toxisch erkrankter Schwangeren. Durch die Verfütterung dieser Blutarten wird eine völlig eindeutige Veränderung im Wachstum und Metamorphose der Froschlarven hervorgerufen, die, wenn auch in quantitativ viel geringerem Ausmaße, den durch die Schilddrüsenfütterung hervorgerufenen Symptomen entspricht. Diese Wirkung finden wir am schwächsten beim Blute Menstruierender, stärker beim Schwangerenblut und am ausgeprägtesten beim Eklampsieblut. Bemerkenswerterweise haben wir bei Untersuchung eines Falles schwerer Hyperemesis diese Steigerung nicht beobachtet. Wir fanden hier Veränderungen, wie wir sie auch bei gesunden, im dritten Schwangerschaftsmonat befindlichen Frauen angetroffen haben. Das Serum dieser Blutarten besitzt die geschilderte Wirkung in noch ausgeprägterer Form als das Gesamtblut. Noch viel deutlicher als durch die reine Blutfütterung

präsentiert sich die biologische Reaktion *beim Vergleich der Schutzkraft der beiden Blutarten*. Es erweist sich nämlich ein quantitativ scharf abstufbarer Verlust der Schutzwirkung des Menstruierenden- und Schwangerenblutes gegenüber Thyroxin im Vergleich zum Normalblut. Sehr deutlich ist dieser Antagonismus auch aus Versuchen zu

Reine Blutfütterung. Einwirkung von 44 Tagen.



Abb. 21. Kontrolle.

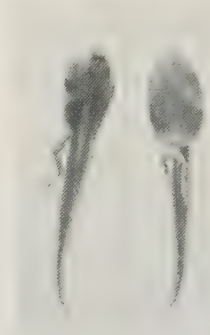


Abb. 22. Schwangerenblut
(2.—3. Schwangerschaftsmonat).

3 γ Thyroxin + Blutfütterung. Einwirkung von 15 Tagen.



Abb. 23. Kontrolle.



Abb. 24. Thyroxin.

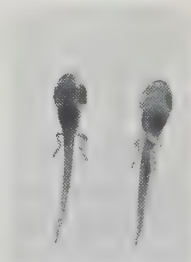


Abb. 25. Schwangerenblut
(2.—3. Schwangerschaftsmonat)
+ Thyroxin.

ersehen, die wir unabhängig von den uns zur Zeit unserer Versuche unbekannten *Branovackys* Neutralisationsversuchen bei Kretinismus und Basedow angestellt haben. Wir haben die Thyroxinwirkung mit einem Gemisch von Normal- und Schwangerenblut zu beeinflussen gesucht. Die erzielte Wirkung nimmt eine Mittelstellung zwischen der des Normal- und Schwangerenblutes ein. Es ist uns gelungen, durch geeignete, der biologischen Wertigkeit des betreffenden Schwangeren-

blutes entsprechende Mischung der beiden Blutarten, die Thyroxinwirkung fast vollständig auszuschalten.

Für das Blut und Serum der gesunden Schwangeren ergab sich uns fernerhin eine sich deutlich mit fortschreitender Schwangerschaft steigernde Wirkung. Wir haben nämlich in ähnlichen groß angelegten Versuchsreihen, deren protokollarische Mitteilung der Raum verbietet, Blut und Serum aus der Frühschwangerschaft dem Schwangerschaftsende und dem 8. Wochenbettage untersucht. Wir fanden in der Frühschwangerschaft qualitativ genau die gleichen Beeinflus-

3 γ Thyroxin + 5 ccm der verschiedenen Urinzusätze. Einwirkung: 14 Tage.



Abb. 26. Kontrolle.



Abb. 27. Thyroxin.



Abb. 28. Normalurin
+ Thyroxin.



Abb. 29. Schwangerenurin
+ Thyroxin.



Abb. 30. Eklampsie-
urin + Thyroxin.

sungen (Abb. 21—25), wie sie in stark gesteigerter Form von uns am Schwangerschaftsende beschrieben und in der Photographie festgehalten sind. Das Blut, das am 8. Wochenbettage entnommen wurde, ließ im Gegensatz dazu keinerlei Beeinflussungen mehr erkennen, sondern verhielt sich genau wie Normalblut.

Sehr wichtig erschien auch ein Vergleich zwischen mütterlichem Blute und dem Blute des Neugeborenen, zumal wir hier beim Anstellen der *Reid Huntschen* Reaktion ein ausgesprochen gegensätzliches Verhalten angetroffen hatten. Auch unserer Versuchsreihe mit Nabelschnurblut im Kaulquappenversuch brachte diesen Gegensatz sehr anschaulich zutage. Wir finden zwar beim Nabelschnurblut nicht das Verhalten des Normalblutes, sondern eine ganz geringe Einwirkung

im Sinne des Schwangerenblutes, die aber bei weitem nicht annähernd den Grad erreichte, wie sie das mütterliche Blut der untersuchten Fälle bot. Es entspricht also dieses Ergebnis völlig unserem Befunde bei der *Reid Huntschen* Reaktion.

Im Gegensatz dazu ließ sich durch Zuführung von Urin der verschiedenen Untersuchungsgruppen weder eine direkte Einwirkung, noch ein Einfluß als Schutzstoff gegen Thyroxin erkennen. Bei diesem negativen Verhalten der Urine lag es nahe, noch eine Methodik zur Anwendung zu bringen, die geeignet ist, etwa auftretende Veränderungen erheblich zu potenzieren und die dadurch gestattet, auch geringgradige Veränderungen noch zu erfassen. Es handelt sich um die Methode des Hungerversuches. Man weiß nämlich durch die Untersuchungen von *Barfurth* und *Jarisch*, daß junge Tiere durch Hunger keine Metamorphosebeschleunigung erleiden (Abb. 32), während bei älteren, ihrer Umwandlung näherstehenden Tieren, der Hunger einen deutlichen Schwanzabbau und Entwicklungsförderung hervorruft. Das Thyroxin erfährt durch Hunger eine außerordentliche Wirksamkeitssteigerung (Abb. 31—34). Der Verlauf unserer Urinuntersuchungen bei Hunger zeigt, daß sich kein Unterschied gegenüber dem normalen Hungertier ergibt.

Es gleichen sich die Tiere, die außer ihrer verschiedenen Urinzusätze keine Nahrung erhalten (Abb. 35 a—c). Der Urin liefert eine nur geringe, für das Wachsen der Larven benötigte Nahrung, ohne auf ihre Metamorphose nach irgendeiner Richtung hin einen Einfluß auszuüben. Auch die Hungertiere, bei Zusatz von Urin und Thyroxin, lassen die infolge der stärkeren Gewebeinschmelzung bei Hunger verstärkte Thyroxinwirkung unbeeinflusst.

Von den untersuchten Hormonen erweist das Vorderlappenhormon eine geringe Wachstumssteigerung, das Ovarialhormon eine deutliche Wachstumshemmung, während Insulinzufuhr die Kaulquappenmetamorphose nicht beeinträchtigt. Wir haben, um diese Frage weiter zu klären, die Hormonwirkung untersucht durch Zuführung von Substanz und haben in ähnlichen Versuchsreihen Hypophysenvorderlappensubstanz (Rind), sowie Ovarialsubstanz (Schwein) verfüttert. Wir kamen dabei zu ähnlichen Ergebnissen, wie sie in der Literatur bereits bekannt sind. Die Hypophysenvorderlappensubstanz ruft eine deutliche Wachstumssteigerung hervor, ohne die Metamorphose selbst zu beeinflussen. Die kombinierte Verfütterung von Hypophysenvorderlappen und Thyroxin erzeugte zwar in ihrer Entwicklung fortgeschrittene, doch im Wachstum kaum zurückgebliebene Tiere (Abb. 36, 37). Durch Implantation von Hypophysenhinterlappensubstanz haben wir die durch Dunkelwerden der Haut erkennbare Melanophorenreaktion von *Allen* und *Swingley* ebenfalls finden können, während die Ver-

fütterung derselben Substanz die Kaulquappen in keiner Weise zu beeinflussen vermochte. Die Tiere, die mit Ovariensubstanz gefüttert wurden, zeigten die von vielen Autoren als nicht eindeutig angespro-

Hungerversuche. Einwirkung: 14 Tage.



Abb. 31. Kontrolle.



Abb. 32. Hunger.



Abb. 33. Thyroxin
bei Nahrung.



Abb. 34. Thyroxin
bei Hunger.



a



b



c

Abb. 35. a = Normalurin bei Hunger; b = Schwangerenurin bei Hunger; c = Eklampsieurin bei Hunger.

Hypophysenvorderlappenwirkung. Einwirkung von 12 Tagen.



Abb. 36. Thyroxin.



Abb. 37. Hypophysenvorderlappensubstanz
+ Thyroxin.

chenen Veränderungen, im Durchschnitt aber stimmten sie mit den Kontrollarven überein.

Die von *Abderhalden* festgestellte Tatsache, daß die Placentafütterung eine starke Entwicklung der Extremitäten hervorruft, ohne die Rumpfform der Tiere zu verändern, haben wir ebenfalls nachgeprüft.

Eingeweideaufnahmen. Einwirkung: 25 Tage.

Bei Abb. 38 tellerartig aufgerollter Spiraldarm, bei den andern kurzer Darm, deutliche Magenblase, darüber die kleine dunkle Leber und Gallenblase. Die Bilder entsprechen der zweifachen Normalgröße.



Abb. 38. Kontrolle.



Abb. 39. Thyroxin.

Abb. 40. 9 Tage Thyroxin + Normalblut,
14 Tage Thyroxin + Schwangerenblut.

Abb. 41. Thyroxin + Schwangerenblut.

Abb. 42. Thyroxin
+ Eklampsieblut.Abb. 43. Thyroxin
+ Normalurin.Abb. 44. Thyroxin
+ Schwangerenurin.

Eine geringe Entwicklungsförderung war zwar festzustellen, doch gestattete das frühe Absterben der Tiere nicht, aus dem Ergebnis sichere Schlüsse zu ziehen. Die weiterhin vorgenommene Verfütterung von Placenta und Thyroxin brachte zwar die typischen Thyroxinsymptome unverringert zum Vorschein, erzeugte aber, im Gegensatz zur reinen Thyroxinwirkung, keine oder kaum in Betracht kommende Formveränderung.

Wir haben sämtliche bisher mit einer Thyroxinzufuhr von je 3 γ Thyroxin angestellten Versuchsreihen schließlich auch ausgeführt, unter Zuführung einer zehnfachen Thyroxinmenge. Es sollte damit auch ein quantitativer Einblick in die Schutzwirkung der verschiedenen Blutarten gewonnen werden. Es ergab sich dabei tatsächlich eine quantitativ geringere Wirkungsfähigkeit der verschiedenen Blutarten, während qualitativ die oben geschilderten Veränderungen in ganz ausgesprochener Weise auch hier zur Beobachtung kam.

Das Ergebnis unserer gesamten Untersuchungsreihen ist kurz in der folgenden tabellarischen Zusammenfassung niedergelegt.

Tabellarische Zusammenfassung der Durchschnittsergebnisse.
(0 = keine Beeinflussung; — = Hemmung; + = Förderung.)

Tabelle 4. *Reine Substanzfütterung.*

Art der Versuche	Wachstum	Formveränderung	Entwicklung: Extremit., Kopf, inn. Org.	Gewebe-einschmelzung
Normalblut	0	0	+	0
Normalserum	+	0	+	0
Blut einer Menstruierenden	0	0	++	+
Schwangerenblut (2.—3. Monat)	++	+	+++	0
Schwangerenblut (sub partu)	+++	+++	++++	++
Schwangerenserum (sub partu)	—	+++	++++	++
Eklampsieblut	+++	+++	++++	++
Eklampsieserum	-----	±±±±	+++++	++++
Normalurin	0	0	0	0
Schwangerenurin	0	0	0	0
Eklampsieurin	0	0	0	0
Hunger	-----	++++	++++	++++
Hypophysenvorderlappensubstanz	+++	0	0	0
Hypophysenhinterlappensubstanz	0	0	0	0
Ovarium	0	0	0	0
Prähormon (Vorderlappenhormon)	+	0	0	0
Hogival (Ovariumhormon)	---	+	0	+
Insulin	0	0	0	0
Placenta	0	0	0 bis +	0

Tabelle 5. Substanzzusätze + Thyroxin.

Art der Versuche	Wachstum	Form- veränderung	Entwicklung: Extremit., Kopf, inn. Org.	Gewebs- einschmelzung
Thyroxin	-----	+++++	±±±±±	+++++
Thyroxin + Placenta	-----	+++++	+++++	+++++
Thyroxin + Normalblut	---	0	+++++	+++++
Thyroxin + Blut einer Menstruierenden . .	---	0 bis +	0 bis +	0
Thyroxin + Schwan- gerenblut (2.-5. Mon.)	---	++	+++	+++
Thyroxin + Schwan- gerenblut (sub partu)	---	+++++	+++++	+++++
Thyroxin + Blut einer Wöchnerin (8. Wo- chenbetttag) . . .	--	+++	+++	+++
Thyroxin + Hyper- emesisblut (2. bis 3. Monat)	---	+++++	+++++	+++++
Thyroxin + Eklamp- sieblut	-----	+++++	+++++	+++++
Thyroxin + fetales Blut	-----	+++	+++	+++++

(Die Zahl der Beeinflussungszeichen gilt nur für die einzelnen Tabellen zum Vergleich ihrer Gruppen, ist aber nicht zum quantitativen Vergleich der beiden Tabellen angeführt.)

Schlüsse.

Die durch die Verfütterung vom Blut der Schwangeren erzielten Veränderungen im Wachstum und Metamorphose der Froschlarve entsprechen, wenn auch in quantitativ viel geringerem Maße, den durch Schilddrüsenfütterung hervorgerufenen Symptomen. Dieser Befund wird auch durch die bei der Schwangerschaft gefundene Steigerung des Stoffumsatzes, hauptsächlich aber durch den erhöhten Jodspiegel im Blute unterstützt. Diese letzterwähnte Tatsache ist deswegen von großer Wichtigkeit, da — wie aus der Literatur bekannt — die Anwesenheit und die steigende Menge des Jods die biologische Aktivität im Kaulquappenversuch verstärken kann. Noch viel deutlicher als durch die reine Blutfütterung erscheint die biologische Reaktion, wenn der quantitativ gut abstufbare Verlust der Schutzwirkung gegenüber Thyroxin im Vergleiche mit dem Normalblut betrachtet wird. Alle besprochenen Ergebnisse sprechen dafür, daß während der Schwangerschaft eine mit der Zahl der Schwangerschaftsmonate parallel steigende, nach der Geburt im Wochenbett rasch abnehmende Hypersekretion der Schilddrüse stattfindet. Die Verhältnisse in der normalen Schwangerschaft steigernd, zeigt die Eklampsie eine noch erhöhte Hyperfunktion.

Das fetale Blut weist seiner biologischen Wirksamkeit entsprechend geringere Schilddrüsenstoffe als das mütterliche Blut auf. Alle diese Ergebnisse stimmen mit denen von *Eufinger*, *Wiesbader* und *Focsaneanu* durch die *Reid Huntsche* Reaktion erzielten Resultate der verschiedenen Blutarten überein.

Da die angenommene Überfunktion der Thyreoidea während der Gestationszeit, den individuellen Anforderungen entsprechend, quantitativen und qualitativen Schwankungen unterworfen ist, müßte sie öfters zu dem thyreotoxischen Symptomenkomplex der Basedowschen Krankheit führen. Die Tatsache aber, daß der Basedow in der Schwangerschaft, wenn auch nicht immer (*L. Seitz*), doch in den meisten Fällen (*Kehrer*, *Kocher*), eine deutliche Besserung erfährt, lehnt die qualitative Ähnlichkeit der Hyperfunktion bei Schwangerschaft und Basedow ab. Die Anhänger der Entgiftungstheorie messen der Schilddrüse eine während der Gestationszeit in gesteigertem Maße zu leistende Entgiftungsarbeit bei. Von verschiedenen Forschern wird eine andere Deutung der Hyperfunktion sehr wahrscheinlich gemacht. Die zahlreichen Untersuchungsergebnisse, die die von *Baumann* meist kolloid- und jodfrei gefundenen Schilddrüsen der Neugeborenen im Kaulquappenversuch meist biologisch inaktiv erscheinen ließen, sprachen der Schilddrüse während der Fetalzeit jede Funktion ab. Das klinische Bild der kongenitalen athyreotischen Kinder weist aber bei der Geburt keinerlei Zeichen einer Schilddrüsenunterfunktion auf, der Funktionsausfall der fetalen Schilddrüse wird durch die Hypersekretion der mütterlichen Schilddrüse ausgeglichen. Für die einzelnen Fälle, bei denen schon bei der Geburt die Zeichen von Myxödem und Wachstumsstörung an dem Neugeborenen zu beobachten sind (*Abels*, *Erdheim*, *Unger*, *Wegelin*), ist die bei der Mutter gefundene Hypothyreose verantwortlich zu machen.

Die auch im Blute der Menstruierenden gefundene biologische Aktivität spricht diesen als am wahrscheinlichsten angenommenen kausalen Zusammenhang zwischen Schilddrüsensekretion und Schwangerschaft nicht ab. Man kann annehmen, daß die Thyreoidea während der Menstruation eine beginnende Hypersekretion aufweist, um im Falle der Konzeption die für die Entwicklung und das Wachstum des Fetus nötigen Schilddrüsenstoffe in gesteigertem Maße zu produzieren.

Die Hypersekretion der Schilddrüse ist in ihrem Wesen mit derjenigen bei Basedow, wie erwähnt, nicht identisch. Die Tatsache aber, daß während der Schwangerschaft die Schutzkraft des Blutes gegenüber Schilddrüsenstoffen, wie auch beim Basedow (*Blum*) in abstufbarem Maße verlorenght, könnte dafür sprechen, daß der Verlust der Schutzkraft nicht einen primären pathologisch bedingten, sondern

erst einen sekundären, nach Erscheinen der vermehrten Schilddrüsenstoffe oder mit ihnen parallel stattfindenden Prozeß darstellt.

Hier muß an die von *Zondek* und *Reiter* gefundenen Ergebnisse, nach denen die Hormonwirkung von einer gewissen Kationenkonstellation, hauptsächlich aber vom Verhältnis der Kalium- und Calciumkationen beeinflusst wird, erinnert werden. Nach diesen Untersuchern wird die Thyroxinwirkung auf Froschlarven vom Kaliumkation verstärkt, vom Calcium geschwächt, die Kationen allein sind dagegen unwirksam. „Die Hormone sind nicht an und für sich, sondern nur im Rahmen einer bestimmten Elektrolytenkonstellation Träger der ihnen als spezifisch zugeschriebenen Wirkungen.“ Die Disponibilität der Kalium- und Calciumionen in der Schwangerschaft ist neuerdings vor allem durch *Spiegler* und *Eufinger* untersucht worden. Danach ist für das Kalium mit fortschreitender Schwangerschaft eine Zunahme der Diffundibilität, die ihren Höhepunkt im letzten Schwangerschaftsmonat erreicht, anzunehmen. Gerade umgekehrt stellen sich die Ergebnisse der Calciumfiltration dar. Während es hier außerhalb der Schwangerschaft gelang, durchschnittlich den Gesamtcalciumbestand zur Diffusion zu bringen, findet er mit fortschreitender Schwangerschaft eine zunehmende Fixation, die ihren Höhepunkt sub partu erreicht und auch im Wochenbett noch nicht normalem Verhalten Platz macht.

Die Unwirksamkeit der verschiedenen Urine im Kaulquappenversuch beruht vielleicht in der Verschiedenheit der Bindungsart einzelner Stoffe im Blut und Urin oder auch auf der in den Urin gelangenden geringen Menge.

Die Tatsache, daß die reine Schwangerenblutfütterung auf die Larven eine deutliche Wachstumssteigerung ausübt, läßt daran denken, daß die biologische Wirksamkeit vielleicht durch die Zusammenwirkung anderer hormonalen Stoffe des Schwangerenblutes beeinflusst wird. Das von den in Betracht kommenden Stoffen zu erwähnende Hypophysenvorderlappenhormon enthält aber nach neueren Untersuchungen nicht das Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens — das aus dem Urin der Schwangeren verfertigte Prähormon ist biologisch unwirksam —, es soll sogar hauptsächlich ein Produkt der Placenta darstellen; das Ovarialhormon, dessen Wirkung sich auf die Kaulquappen nur in einer geringen Wachstumshemmung äußert, kann auch nicht für die Wachstumssteigerung der Kaulquappen nach Schwangerenblutfütterung verantwortlich gemacht werden. Die weiteren Untersuchungen müssen diesen Einfluß des Schwangerenblutes auf die Kaulquappen erforschen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß mit den besprochenen Ergebnissen nicht sicher das chemisch bekannte letzte Spaltprodukt der Schilddrüse, das Thyroxin, im Schwangerenblut erfaßt wird; doch

sprechen die Resultate dafür, daß mit dem biologischen Experiment des Kaulquappenversuches den biologisch wirksamen Prinzipien der Schilddrüse im Schwangerenblute näherzukommen ist. Wir können also sagen, daß im Blute der Schwangeren die vermehrte Schilddrüsensekretion und der dadurch verlorene Schutz gegenüber Schilddrüsenstoffen nachzuweisen ist.

Zusammenfassung.

1. Die Untersuchung über die Metamorphosenbeeinflussung der Froschlarven durch Verfütterung von Schwangerenblut und Blut Menstruierender ergibt der Thyroxinwirkung entsprechende, wenn auch quantitativ geringere Symptome.

2. Das Schwangerenblut sowie das Blut Menstruierender weist nicht die dem Normalblut eigene Schutzwirkung gegenüber Schilddrüsenstoffen auf.

3. Sowohl die Wirksamkeit der Blutfütterung wie auch der Verlust der Schutzwirkung ist graduell abmeßbar: das Blut der Menstruierenden zeigt eine geringe, das Schwangerenblut eine mit fortschreitender Schwangerschaft parallel steigende, das Blut im 8. Wochenbettage eine steil abfallende Beeinflussungsfähigkeit. Das Serum dieser Blutarten ist wirksamer als das Blut.

4. Von den Toxikosen zeigt das Blut bei Hyperemesis im Vergleiche zum normalen Schwangerenblut nur eine geringe, das der Eklampsie eine erhebliche Wirksamkeitssteigerung.

5. Das fetale Blut der Nabelschnur ist im Gegensatz zum mütterlichen Blut nur sehr wenig wirksam.

6. Durch diese Ergebnisse wird die Annahme einer Schilddrüsenhyperfunktion während der Schwangerschaft und sub menstruatione erhärtet.

7. Die Tatsache, daß einerseits zwischen der Hypersekretion der Schilddrüse bei Basedow und bei der Schwangerschaft keine qualitative Ähnlichkeit besteht, andererseits aber bei beiden die Schutzkraft gegenüber Schilddrüsenstoffen verlorenght, spricht dafür, daß dieser Verlust der Schutzkraft — nicht wie bisher angenommen — primär pathologisch bedingt ist, sondern erst sekundär, nach Auftreten der vermehrten Schilddrüsenstoffe, oder mit ihnen parallel eintritt.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden, E., Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. *Pflügers Arch.* **162**, 199 (1915). — Weitere Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen. II. Mitteilung. *Ebenda* **176**, 236 (1919). — *Abelin, J.*, Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der protoinogenen Amine. Einfluß von Dijodtyramin

und Tyramin auf die Entwicklung von Froschlarven. *Biochem. Z.* **102**, 58 (1920) — Methoden zum Nachweis der Wirkung von Schilddrüsenstoffen. Abderhalden: Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden Abt. V, Teil 3b, Heft 3 (1926). — *Aschner, B.*, Beziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion zum weiblichen Genital. Halban-Seitz, Biologie und Pathologie des Weibes Bd. I, S. 635 (1924). — *Barfurth, B.*, Versuche über die Verwandlung der Froschlarven. *Arch. mikrosk. Anat.* **29** (1887) — Der Hunger als förderndes Prinzip in der Natur. *Arch. mikrosk. Anat.* **29** (1887). — *Blum, F.*, Über einige hormonale Eigenschaften des Blutes und ihre therapeutische Verwertbarkeit. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **41**, 569 (1929). — *Branovacký, M.*, Die biologische Wirksamkeit verschiedener Kropfarten im Kaulquappenversuch. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. (Beitr. z. Path. d. Schilddr.)* **39**, 563 (1928) — Die Neutralisation des Blutserums von Basedowkranken durch das Blutserum von Zwergkretinen mit atrophischer Schilddrüse. *Ebenda* 593. — *Dubois, M.*, Vergleichende Untersuchungen über den biologischen Wert des Kretinenkropfes. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. (Beitr. z. Path. d. Schilddr.)* **39**, 543 (1926). — *Eiger, M.*, Der biologische Nachweis der inneren Sekretion der Schilddrüse im Blute der mit Schilddrüsenextrakten gefütterten weißen Ratten. *Z. Biol.* **67** (1917) — Der biologische Nachweis der inneren Sekretion der Schilddrüse im Blute der Schilddrüsenvenen sowie in der Blutbahn der Basedowkranken. *Ebenda* **67** (1917). — *Ehrhardt, K.*, Neuere Forschungen über die Beziehungen zwischen Hypophyse und dem weiblichen Genitale. Halban-Seitz, Biologie und Pathologie des Weibes Bd. VIII, Teil 3, S. 1587. — *Eufinger, Wiesbader, Focsaneanu*, Reid-Huntsche Reaktion und Schwangerschaft. *Arch. Gynäk.* **136**, H. 1 (1929). — *Graham*, A Study of the physiological activity of adenomata of the Thyroid gland, in relation to their iodine content as evidenced by feeding experiments on tadpoles. *J. of exper. Med.* **24** (1916). — *Gudernatsch, J. F.*, Feeding Experiments on Tadpoles. I. The influence of specific organs given as food on growth and differentiation. *Arch. Entw.mechan.* **35**, 457 (1913). — *Haffner u. Komiyamu*, Untersuchung zur pharmakologischen Wertbestimmung der Schilddrüsenpräparate. *Arch. f. exper. Path.* **107**, 69 (1925). — *Jarisch, H.*, Über die Wirkung der Schilddrüse auf Kaulquappen. *Pflügers Arch.* **179**, 159 (1920). — *Kahn, R.*, Zur Frage der Wirkung von Schilddrüse und Thymus auf Froschlarven. *Ebenda* **163**, 384 (1918). — *Kehrer*, Physiologie der Schwangerschaft. Halban-Seitz, Biol. u. Pathol. d. Weibes Bd. VI, Teil 2, S. 681 (1925). — *Poulsen, E.*, Lehrbuch der Pharmakologie. 8. Aufl., S. 431 (1920). — *de Quervain, F.*, Zur pathologischen Physiologie der verschiedenen Kropfarten und ihre Einwirkung auf das biologische Verhalten des Blutes. *Schweiz. med. Wschr.* **10** (1923) — Rück- und Ausblicke in der Schilddrüsenpathologie. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. (Beitr. z. Path. d. Schilddr.)* **39**, 415 (1926). — *Romeis, B.*, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe. 2. *Mitt. Arch. Entw.mechan.* **40** (1914) — Dasselbe. 3. *Mitt. Z. f. d. ges. exper. Medition* **4** (1914) — Dasselbe. 4. *Mitt. Ebenda* **5** (1916) — Dasselbe. 5. *Mitt. Ebenda* **8** (1918) — Der Einfluß innersekretorischer Organe auf Wachstum und Entwicklung von Froschlarven. *Naturwiss.* **1920**, 860 — Quantitative Untersuchungen über die Wirkung von Thyroxin, Dijodtyrosin, Jodothyryn und Jodthyreoglobulin. *Klin. Wschr.* **1922**, Nr 25 — Versuche zur Isolierung des Schilddrüsenhormons. *Biochem. Z.* **133**, 97 (1922) — Dasselbe. 2. *Mitt. Arch. Entw.mechan.* **50**, 410 (1922) — Untersuchungen über die Wirkung des Thyroxins. 1. *Mitt. Biochem. Z.* **135**, 85 (1923). — *Romeis, B.*, Dasselbe. 2. *Mitt. Ebenda* **141**, 121 (1923) — Dasselbe. 3. *Mitt. Ebenda* **141**, 500 (1923) — Methodik des Kaulquappenversuches zur Untersuchung der Wirkung innersekretorischer Organe. Abderhalden, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 3A, S. 491 (1923). — *Schade, H.*, Die Physiko-

Chemie von Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Halban-Seitz, Biologie und Pathologie des Weibes Bd. VI, Teil 2, S. 681 (1925). — *Trendelenburg, B.*, Die Hormone. Bd. I (1929). — *Wegelin u. Abelin*, Über die Wirksamkeit der menschlichen Schilddrüse im Froschlarvenversuch. Arch. f. exper. Pathol. **89**, 219 (1921) — Weitere Untersuchungen über die Wirksamkeit menschlicher Kröpfe im Kaulquappenversuch. Ebenda **105**, 137 (1925). — *Wylder*, Die Histologie der Kretinenstruma, mit Berücksichtigung der Klinik des Kretinismus und der funktionellen Untersuchung. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. (Beitr. z. Pathol. d. Schilddr.) **39**, 467 (1920). — *Zondek u. Reiter*, Hormonwirkung und Kationen. Klin. Wschr. **1923**, Nr 29, 1344.

Lebenslauf.

Ich, *Norbert Smilovits*, geboren am 6. August 1905 in Gyimesközeplok (Siebenbürgen/Rumänien), besuchte die Volksschule und das ev.-ref. Ober-gymnasium zu Târgu-Mureş (Siebenbürgen/Rumänien), wo ich im Juli 1923 das Reifezeugnis erwarb. Vom Sommersemester 1924 bis zum Wintersemester 1925 studierte ich an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich. Vom Wintersemester 1925/26 bis einschließlich Sommersemester 1929 studierte ich an der Universität Frankfurt a. M. und bestand daselbst im Juli 1926 das medizinische Vorexamen und im Dezember 1929 das Staatsexamen.

Von da an war ich an der Universitäts-Frauenklinik zu Frankfurt a. M. als Doktorand tätig.
